Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ÜBER DIE VERERBUNG DES β_2GLYCOPROTEIDS I.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

BERND BUROW
aus Eutin

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ÜBER DIE VERERBUNG DES β_2GLYCOPROTEIDS I.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

BERND BUROW

aus Eutin

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 18. 12. 1973

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. G.G. Wendt
Correferent: Prof. Dr. med. F. Schleyer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Diese Arbeit wurde von der
Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg
unterstützt.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Angaben in früheren Arbeiten	1
Fragestellung dieser Arbeit	7
Material	8
Methode	8
Meßgenauigkeit	9
Ergebnisse dieser Arbeit	10
Diskussion	19
Zusammenfassung	22
Literaturverzeichnis	23
Abbildungen	26

Über die Vererbung des $ß_2$Glycoproteids I.

Das $ß_2$Glycoproteid I ($ß_2$GI) wurde erstmalig 1961 von H.E.SCHULZE, K.HEIDE und H.HAUPT [1] aus menschlichem Normalserum isoliert. In der Tiselius - Elektrophorese ebenso wie in der Immunelektrophorese stellte sich das $ß_2$GI einheitlich dar, während in der Stärkegelelektrophorese 6 - 7 Komponenten nachweisbar waren. Die elektrophoretische Beweglichkeit wurde mit $-1{,}6 \cdot 10^{-5}$ cm ^{2}/v. sec. bei einem pH von 8,6 angegeben. 95 % des Proteids sedimentierten in der Ultrazentrifuge mit $S^{o}_{20,w} = 2{,}9$; eine zweite Komponente ($\sim$5 %) mit S = $\sim$7.
In der chemischen Analyse beträgt der Proteinanteil des $ß_2$GI 82 %, die Zusammensetzung des Kohlenhydratanteils wird wie folgt angegeben: 6,7 % Hexose (Galaktose : Mannose = 2 : 1), Acetylhexosamin 5,8 %, Acetylneuraminsäure 4,4 %, Fucose 0,2 %. Die Extinktion beträgt $E^{1\%}_{1cm\ 280m\mu} = 9{,}4$.

Einer weiteren Analyse des $ß_2$GI von N.HEIMBURGER, K.HEIDE und H.E.SCHULZE 1964 [2] zufolge besteht das $ß_2$GI-Molekül zu 76,36 % aus 299 Aminosäuren. Die oben erwähnten Kohlenhydratanteile ergeben 32 weitere Bausteine. Der relativ hohe 1/2 - Cystinanteil (4,03 %) führt zu häufiger Cystinbrückenbildung; die ebenfalls hohen Prolin- (6,41 %) und Valinanteile (3,62 %) behindern die Helixbildung, woraus auf eine kugelige Struktur des $ß_2$GI-Moleküls geschlossen wird. Seine Stabilität, relative Dichte und gute Löslichkeit wird auf den Kohlenhydratanteil zurückgeführt. Das Molekül besteht zu einem wesentlich größeren Teil aus unpolaren als aus polaren Aminosäuren, während der Anteil der basischen Aminosäuren (17 %) etwa gleich dem der sauren (16 %) ist.

Die ersten quantitativen Angaben über die Konzentration des $ß_2$GI im menschlichen Serum sind von W.AUGENER [3] 1964 veröffentlicht worden. Nach seinen Angaben besteht

das menschliche Gesamtserum zu 0,32 % aus $ß_2$GI. Mit der quantitativen Immundiffusionsmethode nach MANCINI 1963 [4] fand er bei 26 gesunden Erwachsenen im Alter von 20 - 25 Jahren eine durchschnittliche $ß_2$GI - Serumkonzentration von 23^{+}_{-} 4,4 mg %, in 6 Nabelvenenseren 13 mg %, bei 6 Neugeborenen 13,3 mg % und bei 6 Säuglingen mit Morbus hämolyticus neonatorum 14,3 mg %. Die mittlere $ß_2$GI-Konzentration lag bei Säuglingen und Neugeborenen also wesentlich niedriger als in der Erwachsenengruppe, während die entsprechenden $ß_2$GI - Werte bei Erwachsenen mit erhöhtem α_2 - Globulinspiegel (23,3 mg %) und bei Rheumatikern (20,5 mg %) nicht wesentlich davon abwichen.

H.HAUPT und K.HEIDE [5] gaben 1965 eine etwas andere Zusammensetzung des $ß_2$GI an: 81 % Proteinanteil, 7,8 % Hexosen, 6,2 % Acetylhexosamin, 4,5 % Acetylneuraminsäure, 0,3 % Fucose. In der gleichen Arbeit wird ein neues $ß_2$Glycoproteid II beschrieben.

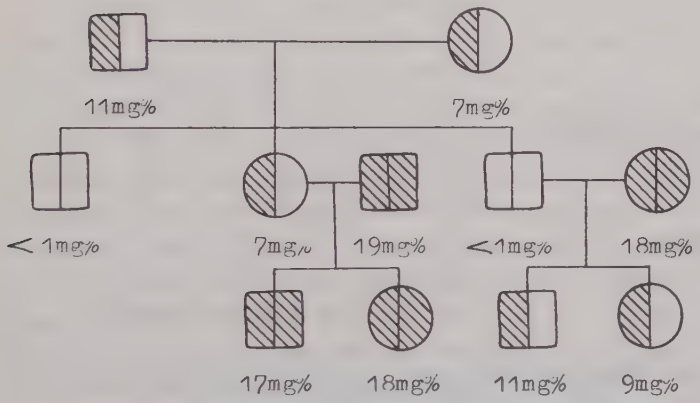
Die Isolierung und Kristallisation des $ß_2$GI gelang H.HAUPT und K.HEIDE [6] 1966 mit mehreren Darstellungsverfahren. Die Kristalle werden als sehr weich und im Wasser gut löslich beschrieben. Die erreichte Länge der im Querschnitt quadratischen Kristalle wird mit 0,5 mm angegeben. Die Enden der Kristalle sind wie ein Giebeldach zugespitzt und um 90° gegeneinander gedreht.

Weitere $ß_2$GI - Bestimmungen im menschlichen Serum führten H.HAUPT, H.G.SCHWICK und K.STÖRIKO [7] 1968 durch. Sie fanden bei 3 von 150 gesunden Blutspendern nur die Hälfte der bis dahin als normal angesehenen $ß_2$GI - Serumkonzentration. Sie veröffentlichten die ersten Familienuntersuchungen und nahmen für die Vererbung des $ß_2$GI einen einfach autosomal - kodominanten Erbgang an. Bei 11 Personen aus 3 Generationen einer Familie fanden sie bei zwei Personen einen Mangel an $ß_2$GI ($\ll$1 mg %), bei den Eltern dieser Personen und 3 weiteren Familienmitgliedern nur die Hälfte der normalen Serumkonzentration (7 - 11 mg %). 4 weitere Familienmitglieder (2 davon eingeheiratet) wiesen eine normale $ß_2$GI - Serumkonzentration auf. Der Stamm-

baum ist in Abb.1 dargestellt.

Weitere Familien- und populationsgenetische Untersuchungen wurden von H.CLEVE [8] 1968, H.CLEVE und Ch.RITTNER [9] 1969, A.L.KOPPE et al. [11] 1970 und G.BUROW [17] 1972 veröffentlicht.

Abb.1 (nach H.HAUPT et al. [7])
Die Zahlen stellen die $ß_2$GI - Serumkonzentrationen der einzelnen Personen dar.



Die Genhypothese von H.HAUPT et al. [7] wurde von H.CLEVE [8] 1968 bestätigt. Er definierte die einzelnen Geno- und Phänotypen. Danach wird die Konzentration des $ß_2$GI im menschlichen Serum von 2 autosomal - kodominanten Allelen bestimmt, die als Bg^N und Bg^D bezeichnet werden. Das Gen Bg^N soll eine $ß_2$GI - Konzentration von etwa 10mg% und das Gen Bg^D keine oder nur eine geringe Konzentration hervorrufen. Entsprechend der Annahme einer Kodominanz beider Gene ist der homozygote Genotyp Bg^N / Bg^N bei einer $ß_2$GI - Konzentration von etwa 20 mg % anzunehmen, der heterozygote Typ Bg^N / Bg^D bei etwa 10 mg % und der homozygote Typ Bg^D / Bg^D bei einer geringen Konzentration oder bei Abwesenheit des $ß_2$GI im Serum.

Die jeweiligen Phänotypen werden als "N" , "J" und "D" bezeichnet. Für die einzelnen Konzentrationsbereiche finden sich bei den einzelnen Autoren verschiedene Angaben (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Angaben über die Konzentrationsbereiche für die Phänotypen "N", "J" und "D" bei verschiedenen Autoren. In der letzten Spalte sind die eigenen Angaben aufgeführt; alle Werte in mg %.

	D	J	N
H.CLEVE [8]	<1	6 - 14	17 - 35
H.CLEVE u.Ch.RITTNER [9]	Ø	7,4 - 13,2	14,1 - 27,3
A.L.KOPPE et al. [11]	<5	6 - 14	17 - 35
G.BUROW [17]	Ø	6,5 - 11,9	13,3 - 28
eigene Angaben	<5	6 - 14	11,5 - 36,4

(Ø = keine Angaben)

Die Gen- und Phänotypenhäufigkeit ist bei H.CLEVE [8], A.L.KOPPE et al. [11] und G.BUROW [17] für Deutschland wie folgt angegeben (Tab.2):

Tab.2:

	N	J	D	Bg^N	Bg^D
H.CLEVE 1968 [8]					
Blutspender, Soldaten, Studenten	94,0 %	6,0 %	Ø	Ø	Ø
Familienmaterial	89,5 %	9,2 %	1,3 %	0,97	0,03
H.CLEVE u.Ch.RITTNER 1969 [9]	94,9 %	5,1 %	Ø	Ø	Ø
A.L.KOPPE et.al. [11]	90,5 %	9,5 %	Ø	0,953	0,047
G.BUROW [17]	92,3 %	7,7 %		Ø	Ø

Bei den meisten von insgesamt 175 untersuchten Familien mit 399 Kindern (H.CLEVE [8], H.CLEVE und Ch.RITTNER [9] und A.L.KOPPE et al. [11]) war die Genhypothese anwendbar, bei 11 Kindern aus 8 Familien traf sie jedoch nicht zu. Diese Ausnahmen werden mit nicht genetischen Einflüssen auf die $ß_2$GI - Konzentration erklärt; ein komplizierterer Erbmodus oder eine Überlappung der Bereiche "N" und "J" wurde von keinem der Autoren ausgeschlossen.
Nicht genetisch bedingte Einflüsse auf den $ß_2$GI-Spiegel sind bereits bei AUGENER [3] ersichtlich, der wesentliche Konzentrationsdifferenzen zwischen Erwachsenenseren ($23 \pm 4{,}4$ mg %) auf der einen und Neugeborenen- sowie Säuglingsseren (13 - 14,3 mg %) auf der anderen Seite beschrieb. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen mit höheren Werten bei steigendem Alter gab H.CLEVE 1968 [8] an. Die mittlere Konzentration stieg von Neugeborenen bis zur Altersgruppe der 60-69 -jährigen für den Phänotyp "N" von 14,5 mg % bis auf 27 mg %, für den Phänotyp "J" von 5,9 mg % bis auf 11,7 mg %. (Die Werte für den Phänotyp "J" liegen jedoch nicht bei der ältesten Gruppe am höchsten.)

Die Arbeit von G.BUROW [17] läßt vermuten, daß der $ß_2$GI - Spiegel mit zunehmendem Alter kontinuierlich ansteigt. Der Anstieg der mittleren Konzentration betrug 3,8 mg % = 23,7 % von der Gruppe der 6-monatigen bis 13-jährigen Kinder bis zu den 40 - 69-jährigen Erwachsenen. Die Zunahme war bei den männlichen Untersuchten größer als bei den weiblichen. Ferner gaben sowohl H.CLEVE [8] als auch G.BUROW [17] übereinstimmend für Männer eine höhere Konzentration an als für Frauen. Bei G.BUROW [17] lagen die Mittelwerte für Männer von 15-69 Jahren (19,16 mg %) um 2,01 mg % über denen der entsprechenden weiblichen Altersgruppe (17,15 mg %). H.CLEVE [8] untersuchte ferner bestimmte Krankheitsgruppen und fand den $ß_2$GI - Spiegel stark erniedrigt bei Patienten mit schwerer chronischer Leberzirrhose und bei Magenkarzinom-

Kranken, dagegen erhöht war der Spiegel bei Patienten mit länger bestehendem Diabetes mellitus (bei schon vorhandener Retinopathia diabetica). Aus den erniedrigten Werten bei Zirrhotikern schloß CLEVE auf eine Bildung des $ß_2$GI in der Leber.

Es war nicht möglich,die oben beschriebenen Personen einem der Phänotypen "N" oder "J" klar zuzuordnen. Ähnliche Schwierigkeiten ergaben sich bei Kindern bis zu 15 Jahren (H.CLEVE [8], H.CLEVE u. Ch.RITTNER [9], G.BUROW [17], A.L.KOPPE et al. [11]), da die beiden Bereiche für die Phänotypen "J" und "N" nicht klar zu trennen waren. Auch für Erwachsene räumen alle vier Arbeiten trotz klarer Trennung der beiden Bereiche ohne Überlappung ein, daß bei einzelnen Personen der Phänotyp "J" oder "N" vorliegen könnte, obwohl die Konzentration im Bereich des jeweils anderen Phänotyps liegt.

In seinen Arbeiten über die Evolution der Serumproteine untersuchte K.D.BAUER [10, 12-16] auch das $ß_2$GI. Er gibt für dieses Eiweiß 6 verschiedene, klar demonstrierbare antigene Strukturen an. Heterologe Reaktionen mit monospezifischen Antihumanseren gegen $ß_2$GI fand er bei anderen Säugetieren, nicht aber bei anderen untersuchten Vertebraten (Aal, Huhn). Die gefundenen Serumtiter sind für den Menschen mit 32 mg %, den Hammel und das Schwein ebenfalls mit 32 mg %, das Rind und die Ratte mit 16 mg % und das Meerschweinchen mit 4 mg % angegeben. BAUER ordnete das $ß_2$GI in die Gruppe III seiner JEP (Jmmunological Evolution Groups) - Nomenklatur ein.

Fragestellung dieser Arbeit.

Nach den Arbeiten von H.CLEVE [8], H.CLEVE und Ch.RITTNER [9], A.L.Koppe et al. [11] und G.BUROW [17] sollte in einer großen Familienstudie die Anwendbarkeit der Genhypothese von H.HAUPT [7] und näher definiert von H.CLEVE [8] untersucht werden, um das $ß_2$GI eventuell als Merkmal in die Begutachtung fraglicher Vaterschaftsfälle übernehmen zu können.

Material.

Bei Blutgruppenuntersuchungen von 367 Familien wurden die Seren von 1418 Personen von 2,5 - 80 Jahren untersucht. Für die genetische Auswertung der $ß_2$GI - Konzentrationen waren davon 1380 Personen - davon 660 Kinder - aus 360 Familien verwertbar. Die übrigen Personen konnten teils wegen Illegitimität der Kinder, teils wegen Fehlens eines elterlichen Serums oder in Ermangelung einer ausreichenden Serummenge, insbesondere bei Kleinkindern, nicht in das Untersuchungsmaterial aufgenommen werden. Bei der Auswertung der Konzentrationen bei nicht verwandten Personen wurden diese Seren jedoch berücksichtigt. Hierfür wurden außerdem die Seren von 73 kranken Kindern (4 Wochen - 14 Jahre) aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg und der Kinderstation der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg, sowie 53 Blutspendern im Alter von 18 - 48 Jahren aus Marburg untersucht.

Methode.

Die $ß_2$GI - Konzentration in den Seren wurde nach der radialen Immundiffusionsmethode von MANCINI et al. [4] bestimmt. Bei dieser Methode diffundiert das Antigen von einem kleinen zylindrischen Loch in ein Gel, das mit einem spezifischen Antikörper versetzt ist. Antigen und Antikörper ergeben entsprechend der radialen Diffusion des Antigens ein zylindrisches Präzipitat. Bei konstanter Antikörperkonzentration, Schichtdicke des Gels und Füllmenge der verwendeten Seren ist der Radius des vorgestellten Zylinders nur abhängig von der Antigenkonzentration im Serum. Der Durchmesser des Präzipitats wird

mit einer Meßlupe bestimmt. Anhand einer Standardkurve, die mit bekannten Antigenkonzentrationen aufgezeichnet wird, kann die unbekannte Antigenkonzentration im Probandenserum bestimmt werden.

In dieser Untersuchung wurden unverdünnte Seren auf Partigenplatten der Firma Behring, Marburg (Op.Nr. 1095, 1169, 1331) aufgetragen. Die Präzipitatdurchmesser wurden nach 48 Stunden mit einer speziellen Meßlupe bestimmt. Auf jede Platte wurde ein Standardserum zur Kontrolle aufgetragen. Die Standardkurven wurden mit Hilfe von unverdünntem und verdünntem Standardserum, ebenfalls von der Firma Behring, errechnet. (Op.469: unverdünnt 12 mg %, in Verdünnungen 8 mg %; 6 mg %; 4,8 mg %; 4 mg %; 3 mg %.
Op. 570: unverdünnt 20 mg %, in Verdünnungen 16 mg %; 12 mg %; 10 mg %; 8 mg %; 4 mg %.)
In den Abbildungen im Anhang sind die Verteilungen der $ß_2$GI - Konzentrationen für die verschiedenen Altersstufen aufgezeichnet. Dabei wurde die Anzahl von $ß_2$GI - Konzentrationen innerhalb eines ganzen Milligramms von 1,5 - 2,4; 2,5 - 3,4 etc. zu einem Wert zusammengefaßt und als Kurvenpunkt beim dazwischenliegenden vollen Milligrammwert (2; 3; etc.) aufgetragen.

Meßgenauigkeit.

Die Genauigkeit der angewandten Methode wurde bestimmt durch 31 Auftragungen von Standardserum N 570 B (entsprechend einer $ß_2$GI - Konzentration von 20 mg %) auf verschiedene Partigenplatten. Die Abweichung vom errechneten Mittelwert betrug im Durchschnitt $\pm$0,7 mg % oder $\pm$3,48 % des Mittelwertes.

Ergebnisse dieser Arbeit.

Wie in vorausgegangenen Untersuchungen wurde auch hier für die $ß_2$GI - Konzentration bei den untersuchten Probanden eine mehrgipflige Verteilung gefunden. In dem Bereich zwischen 12 mg % und 13 mg % lagen insgesamt lediglich 4 der untersuchten Seren, 3 davon aus der Altersgruppe der 0-9 - Jährigen, eins aus der Altersgruppe der 40-49 - Jährigen. Dieses Verteilungsminimum zwischen 12 mg % und 13 mg % stimmt gut mit den Angaben bei G.BUROW [17] überein (11,9 - 13,2 mg %).
Entsprechend der Gentheorie von H.HAUPT [7] und H.CLEVE [8] wurde die Grenze zwischen den Phänotypen "J" und "N" in diesen Bereich gelegt. Die Existenz von $ß_2$GI - Konzentrationen in einem separaten Bereich unterhalb von 5 mg - wie schon bei A.L.KOPPE et al. [11] beschrieben - konnte bestätigt werden. Seren mit einer Konzentration von weniger als 1 mg % wie bei H.HAUPT [7] und H.CLEVE [8] wurden nicht gefunden. Allerdings ist eine genaue quantitative Bestimmung der $ß_2$GI - Konzentration in diesem Bereich wegen des sehr geringen Präzipitatdurchmessers nicht sicher möglich.
Mit A.L.KOPPE et al. [11] wurde angenommen, daß die $ß_2$GI-Konzentrationen unterhalb von 5 mg % den Phänotyp "D" darstellen. Für die einzelnen Phänotypen wurden somit zunächst folgende Konzentrationsbereiche angenommen:

Tab.3:

Phänotyp	"D"	"J"	"N"
Konzentrationsbereich	<5 mg %	6-12 mg %	>13 mg %

Das Vorkommen der einzelnen Phänotypen in den Familien ist in Tab.4 wiedergegeben. Die Elternkonstellation "D"/"D" trat entsprechend der geringen Häufigkeit dieses Phänotyps nicht auf und wurde auch nicht in die Tabelle 4 aufgenommen.

Tab.4:

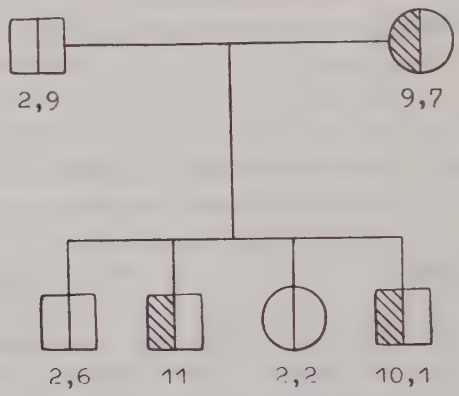
Die Phänotypen von Kindern in Abhängigkeit zur Phänotypenkombination ihrer Eltern

Eltern		Kinder						
	n	"D"		"J"		"N"		n
		tats.	erw.	tats.	erw.	tats.	erw.	
D × J	1	2	2	2	2	0	0	4
D × N	1	0	0	2	2	0	0	2
J × J	1	0	0,5	1	1	1	0,5	2
J × N	28	0	0	22	22,5	23	22,5	45
N × N	329	0	0	[13]	0	594	607	607
	360	2		40		618		660

(tats.: tatsächliches Vorkommen; erw.: erwartetes Vorkommen)

Aus der Tabelle 4 ist ersichtlich, daß der hypothetische Erbmodus für die beiden Familien gut anwendbar ist, in denen ein Elternteil den Phänotyp "D" aufweist. Die beiden Stammbäume sind in Abbildung 2 und 3 aufgezeichnet.

Abb. 2: Eine Familie A mit der Elternkombination "D" X "J"



Die Zahlen geben die betreffende Serumkonzentration in mg % an.

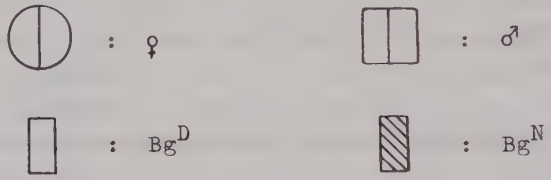
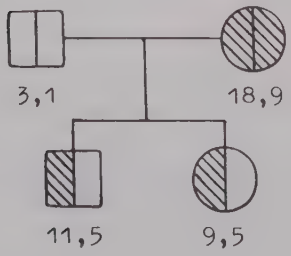


Abb. 3: Eine Familie B mit der Elternkombination "D" X "N". Bezeichnungen wie in Abb.2



Die "J" "J" - Elternkombination ist zu selten und die Kinderzahl zu gering, als daß man eine genaue statistische Verteilung erwarten könnte. Daß eine solche Elternkombination Kinder vom Typ "D", "J" und "N" haben kann, ist aus Abb.1 (S.3) und Tab.4 (S.11) ersichtlich.

Die Anzahl der "J"- und "N"- Kinder ("J" : 22; "N" : 23) bei der Elternkombination "J" "N" entspricht genau den jeweils erwarteten 50 %.

Die eingerahmte Zahl der Tabelle 4 (S.11) zeigt jedoch, daß die schon früher geäußerten Bedenken (A.L. KOPPE et al. [11], H.CLEVE [8]) zur Gentheorie in dieser Form berechtigt sind. Die 9 Familien, für die die Hypothese nicht anwendbar ist, sind in Tab.5 und 6 zusammengefaßt.

Tab. 5:

Anzahl und Phänotyp der Kinder aus 9 Familien, für die die Genhypothese von H.HAUPT [7] nicht paßt

Eltern		Kinder				
"N" × "N"	n	"J"		"N"		n
		tats.	erw.	tats.	erw.	
	9	13	0	10	23	23

Tab. 6:

Die $ß_2$GI - Konzentrationen in mg % der einzelnen Familienmitglieder aus Tab.5

Vater	Mutter	Kinder			
18,3	17,3	14,5 ♂	11,6 ♂		
15,5	20,9	13,0 ♀	11,5 ♂	11,7 ♀	
13,8	22,9	22,9 ♂	22,0 ♂	10,1 ♀	18,3 ♀
		22,1 ♀	9,7 ♀		
16,3	13,8	14,4 ♂	12,0 ♂		
25,1	13,7	26,5 ♂	11,9 ♂	10,3 ♀	
13,3	20,8	22,5 ♀	10,5 ♀		
13,4	16,7	10,7 ♀	23,8 ♀		
13,3	15,7	8,4 ♂			
13,3	17,5	10,7 ♂	10,7 ♂		

Nimmt man jedoch eine Überlappung der beiden Phänotypen im Bereich von 11,5 - 14 mg % an, dann passen alle untersuchten Familien in dieses flexiblere Schema. Im Einzelfall kann dann in diesem Bereich eine sichere Zuordnung zu einem der beiden Phänotypen "J" oder "N" nicht erfolgen. Die Tabelle 5 muß dann wie folgt abgeändert werden:

Tab. 7:

Darstellung der gleichen Familien wie in Tab.5 (S.13) unter der Annahme eines Überschneidungsbereiches zwischen "J" und "N" von 11 - 14 mg % (J-N)

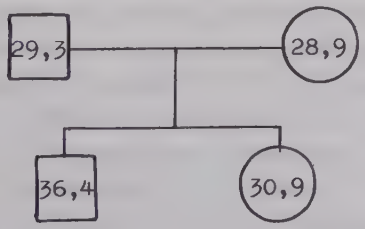
Eltern		Kinder			
	n	J	J-N	N	n
J-N × N	7	8	2	8	18
N × N	2	0	4	1	5
	9	8	6	9	23

Eine Verschiebung des Überschneidungsbereiches zu höheren Werten mit zunehmendem Alter ist aus den Verteilungskurven (im Anhang) nicht ersichtlich. Die Schwierigkeit einer klaren Abgrenzbarkeit der Phänotypen "J" und "N" wird außerdem aus den Angaben in der Literatur deutlich. (siehe Tab.1 S.4) Die verschiedenen angegebenen Werte sprechen entweder für eine nicht ausreichende Reproduzierbarkeit der Bestimmungsmethode oder für eine Überschneidung im Grenzbereich der Phänotypen "J" und "N", die wegen zu geringer Probandenzahl nicht deutlich wurde.

Mögliche Unterteilung des Phänotyps "N".

Bei der Betrachtung der $ß_2$GI - Konzentrationen in den einzelnen Familien fiel auf, daß nicht nur die Phänotypen "D", "J" und "N" familiär auftraten, sondern daß außerdem innerhalb des relativ breiten Konzentrationsbereiches des Types "N" (11,5 - 32 mg %, ein Einzelfall mit 36,4 mg %) weiter differenziert werden konnte. So traten Konzentrationen im oberen Bereich dieses Typs bei Kindern fast ausschließlich in solchen Familien auf, in denen zumindest ein Elternteil ebenfalls in diesem Bereich lag. So z.B. bei dem oben angegebenen Einzelfall mit 36,4 mg %:

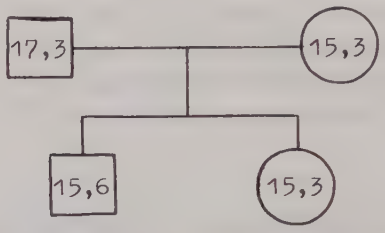
Abb. 4: Eine Familie C, in der alle Mitglieder im oberen Bereich des $ß_2$GI - Konzentrationstyp "N" liegen. Die Zahlen geben die Konzentration in mg % an



Ein Beispiel aus dem unteren Bereich des Phänotyps "N":

Abb. 5:

Eine Familie D, in der alle Mitglieder im unteren Bereich des Phänotyps "N" liegen (Bezeichnungen wie in Abb.4)



Die graphische Darstellung der $ß_2$GI - Konzentrationen von nicht verwandten Personen innerhalb der einzelnen Altersgruppen ließ ebenfalls an eine mehrgipflige Verteilung innerhalb des bisher als einheitlich angenommenen Bereiches des Phänotyps "N" denken. Ausgesprochen mehrgipflige Kurven im "N"-Bereich waren zwar nicht in allen Altersgruppen ersichtlich, jedoch konnte auch in diesen Kurven zumindest an eine Plateaubildung oder bitangentiale Verteilung gedacht werden. Eine Betrachtung der einzelnen Graphiken bei G.BUROW [17] schließt eine Mehrgipfligkeit innerhalb des "N"-Bereiches ebenfalls nicht aus. H.CLEVE [8] erwähnt ausdrücklich einen Überhang der höheren Konzentrationsbereiche und schließt eine Determinante für höhere Konzentrationen nicht aus. Verteilungskurven bei A.L.KOPPE et al. [11] können nicht ohne weiteres als Vergleich herangezogen werden, da keine Aufschlüsselung in Altersgruppen vorgenommen wurde. Als Einschränkung der Aussagekraft der Kurven im Anhang Abb.8 a,b (S.27) in dieser Richtung muß allerdings gesagt werden, daß die Kinder (0-9, 10-19 J.) im wesentlichen von den höheren Altersgruppen (30-39 J., 40-49 J.) abstammen . Die letzten Altersgruppen (30-39 J., 40-49 J.) sind jedoch nicht miteinander verwandt.

Es wurde versucht, durch Interpolation der Kurven drei sich beträchtlich überschneidende Konzentrationsbereiche innerhalb des "N"-Typs abzutrennen, um eine mögliche Differenzierung innerhalb dieses Phänotyps zu erfassen. Für die Unterteilung des "N"-Bereiches wurden folgende Werte gewählt:

Tab. 8:

Unterteilung des Phänotyps "N" in drei sich überlappende Bereiche

	N_1	N_2	N_3
a) ♂			
0 - 9 J	11,5 - 21,9 mg %	17 - 24,9 mg %	>23 mg %
10 - 19 J	11,5 - 21,9 mg %	17 - 26,9 mg %	>24 mg %
20 - 29 J	11,5 - 22,9 mg %	18 - 26,9 mg %	>24 mg %
30 - 39 J	11,5 - 22,9 mg %	19 - 26,9 mg %	>24 mg %
40 - 80 J	11,5 - 23,9 mg %	19 - 26,9 mg %	>25 mg %
b) ♀			
0 - 9 J	11,5 - 20,9 mg %	17 - 24,9 mg %	>24 mg %
10 - 19 J	11,5 - 21,9 mg %	17 - 26,9 mg %	>24 mg %
20 - 29 J	11,5 - 21,9 mg %	17 - 26,9 mg %	>24 mg %
30 - 39 J	11,5 - 21,9 mg %	17 - 26,9 mg %	>25 mg %
40 - 80 J	11,5 - 22,9 mg %	17 - 26,9 mg %	>25 mg %

Die Tabelle 8 erhebt keineswegs den Anspruch einer absoluten Gültigkeit. Sie hat sich jedoch als Arbeitsgrundlage sehr nützlich erwiesen, wenn man an Hand der angegebenen Werte die vorkommenden Phänotypen "N"$_{(1-3)}$ der einzelnen Familien untersucht. Es zeigt sich dann, daß - mit wenigen Ausnahmen - Kinder nur dann einen der angegebenen Phänotypen aufweisen, wenn mindestens ein Elternteil diesen Typ ebenfalls darstellt. Bei 8 Kindern (= 1,22 %) ist diese Arbeitshypothese nicht anwendbar. Das kann als Hinweis darauf gelten, daß die Überschneidungsbereiche zwischen den einzelnen Subtypen noch größer

sind als angegeben. Es scheint jedoch nicht angebracht, die Tabelle 8 in dieser Hihsicht in völlige Übereinstimmung mit den beobachteten Werten in den Familien zu bringen, da eine eindeutige Aussage wegen der großen Überschneidungsbereiche ohnehin nicht möglich ist.
Der eigentliche Wert der Tabelle 8 liegt in dem Hinweis auf mehr Phänotypen, als bisher angenommen wurden.

In der Abbildung 9 S.28 wurden $ß_2$GI - Konzentrationen der Kinder in Bezug zu der jeweiligen Phänotypenkombination der Eltern gesetzt. Die in dieser Untersuchung nicht aufgetretenen Elternkombinationen sind dabei nicht berücksichtigt. Die sich überschneidenden Bereiche sind gesondert angegeben. Besonders deutlich wird der angegebene Trend im oberen Drittel der Abbildung, in dem die beiden Eltern jeweils den gleichen angenommenen Phänotyp aufweisen.

Es scheint also, daß in Ergänzung zur Gentheorie von H.HAUPT et al.[7] und H.CLEVE[8] der angenommene Phänotyp "N" in weitere Bereiche aufgeteilt werden kann. Ob es sich dabei - wie hier angenommen - um drei Unterbereiche handelt, oder ob es nur zwei oder mehr sind, kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Eine Aussage über den Erbmodus dieser Untergruppen ist dementsprechend nicht möglich, z.B. ob es sich um multiple Allelie oder Polygenie handelt. Die Auswirkung der Subtypen des "N"-Bereiches auf die $ß_2$GI - Konzentration von Heterozygoten (Bg^D / $Bg^{N(1-3)}$) konnte wegen der oben beschriebenen Unsicherheiten und der geringen Häufigkeit der Phänotypen "D" und "J" nicht näher untersucht werden (s. mittleres Drittel der Abbildung 9 S.28.

Diskussion.

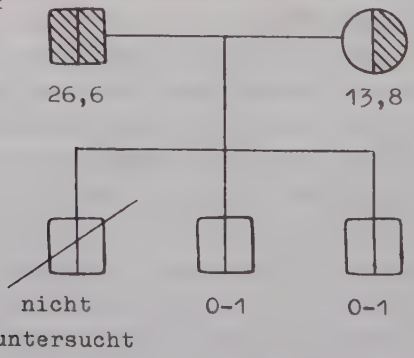
Auf Schwierigkeiten bei der praktischen Verwendung des $ß_2$GI für Vaterschaftsgutachten wurde bereits von G.BUROW [17] hingewiesen. In Ergänzung zu den dort geäußerten Bedenken konnte in dieser Arbeit eine Überschneidung des "J"- und "N"- Bereiches zwischen 11,5 und 14 mg % nicht nur bei den jüngeren, sondern auch bei den älteren Altersgruppen gezeigt werden. Bei den Erwachsenen liegen zwar wesentlich weniger Werte in diesem Überschneidungsbereich, und die Mehrzahl der untersuchten Erwachsenen kann deutlich dem Phänotyp "J" oder "N" zugeordnet werden. Im Einzelfall kann jedoch eine sichere Zuordnung innerhalb des Überschneidungsbereiches nicht erfolgen. Die Gentheorie von H.HAUPT et al. [7] und H.CLEVE [8] konnte zwar mit der Einschränkung des angegebenen Überschneidungsbereiches auf alle Familien angewandt werden. Wegen der mangelhaften Zuordnungsfähigkeit im Einzelfall und der relativen Seltenheit des "D"- und "J"-Phänotyps ist die Anwendbarkeit für Vaterschaftsgutachten jedoch auf einen kleinen Personenkreis beschränkt und als Routineuntersuchung finanziell und personell zu aufwendig. Außerdem muß der Hinweis von G.BUROW [17] beachtet werden, daß bei der gleichen Person bei mehreren $ß_2$GI - Bestimmungen aus verschiedenen Blutentnahmen innerhalb eines Jahres die Werte um fast $\pm$ 10 % ($\pm$9,63 %) vom Mittelwert abwichen. Darüber hinaus weist H.CLEVE [8] auf den Einfluß verschiedener Erkrankungen auf die $ß_2$GI - Konzentration hin, so daß die Anwendbarkeit des $ß_2$GI für Gutachten über fragliche Vaterschaften weiter eingeschränkt wird. Die Übernahme der hier angenommenen Unterteilung des "N"- Bereiches in die Gutachterpraxis kann wegen der bereits diskutierten unsicheren Aussage nicht vorgeschlagen werden.

Eine weitere Einschränkung der Anwendbarkeit des $ß_2$GI für Gutachten muß in den von H.CLEVE [8], H.CLEVE u. Ch.RITTNER [9] und A.L.KOPPE et al. [11] angegebenen Erb-

gängen gesehen werden, die nicht zur Genhypothese H.HAUPTS[7] passen. Die beiden von A.L.KOPPE et al.[11] angegebenen Ausnahmen - zwei Kinder mit jeweils einer Konzentration von 12,6 mg % - sind nach dem hier gefundenen Überschneidungsbereich von 11,5 - 14 mg % nicht klar zum "N"- oder "J"- Phänotyp zu rechnen; ebenso nicht drei Kinder bei H.CLEVE und Ch.RITTNER[9] mit einer $ß_2$GI - Konzentration von 12 mg %. Ob vier Kinder bei H.CLEVE und Ch.RITTNER[9] - jedes mit einer $ß_2$GI - Konzentration von 11,1 mg % - als echte Ausnahmen der Genhypothese angesehen werden müssen, ist nicht sicher. Man kann eventuell einen größeren Überschneidungsbereich zwischen "J" und "N" (etwa von 11 - 14 mg %) annehmen. Es ist also zweifelhaft, ob die in den verschiedenen Untersuchungen angegebenen Werte und Bereiche in die anderen Arbeiten eingesetzt werden können, womit die Zuordnung zu bestimmten Phänotypen im $ß_2$GI - System noch unsicherer wird. Als sichere Ausnahme kann jedoch die Familie 16 bei H.CLEVE[8] gelten (siehe Abbildung 6).

Abb. 6: (nach H.CLEVE[8])

Eine Familie mit fraglichem Erbgang für das $ß_2$GI



Die Mutter würde nach den in dieser Untersuchung gefundenen Werten mit 13,8 mg % nicht mehr zum Phänotyp "J" rechnen wie bei H.CLEVE [8]. CLEVE nimmt als wahrscheinliche Erklärung an, daß entweder der Vater mit 26,6 mg % in Wirklichkeit ein Heterozygoter ist oder aber die beiden Kinder mit 0-1 mg % zum Phänotyp "J" zu rechnen sind.

Die Unsicherheit bei der Zuordnung zum einen oder anderen Phänotyp wird durch diese Aussage noch vergrößert, sodaß die Anwendung des $ß_2$GI bei Gutachterfragen nicht empfohlen werden kann.

Ungeklärt blieb die Frage, ob die Aufteilung der $ß_2$GI - Konzentration in mehr als nur 3 Phänotypen in Zusammenhang gebracht werden kann mit der Uneinheitlichkeit des Eiweißes in der Stärkegel - Elektrophorese und der Angabe von K.D.BAUER [12] über 6 antigene Strukturen des $ß_2$GI. In der Stärkegel - Elektrophorese sind ebenfalls 6—7 Komponenten nachweisbar. Nimmt man weiter an, daß die bei H.HAUPT [7] und H.CLEVE [8] gefundenen Serumspiegel von <1 mg% und die von A.L.KOPPE et al. [11] und dieser Untersuchung angegebenen Konzentrationen von etwa 2 - 5 mg % verschiedene Phänotypen darstellen, so erreicht man wieder die Anzahl von 6 Typen. In welcher Hinsicht hier Zusammenhänge bestehen, müßte in einer weiteren Untersuchung geklärt werden.

Zusammenfassung.

Die Genhypothese von H.HAUPT wurde bestätigt, wobei jedoch ein Überschneidungsbereich der Phänotypen "J" und "N" angenommen wurde. Die Verteilungskurven der $ß_2$GI-Konzentrationen und die Werte innerhalb der einzelnen Familien ließen eine Unterteilung des "N" - Bereiches vermuten. Die Anwendung des $ß_2$GI - Systems bei Vaterschaftsgutachten konnte wegen mangelnder Sicherheit bei der Zuordnung zum einen oder anderen Phänotyp im Einzelfall nicht empfohlen werden.

Literaturverzeichnis.

1) SCHULTZE,H.E., K.HEIDE und H.HAUPT — Über ein bisher unbekanntes niedermolekulares $ß_2$Globulin des Humanserums. Naturwissenschaften 23, 719 (1961)

2) HEIMBURGER,N.,K.HEIDE, H.HAUPT u.H.E.SCHULTZE — Bausteinanalysen von Humanserumproteinen. Clin.chim.Acta 10, 293 (1964)

3) AUGENER,W. — Immunanalyse von Glycoproteinen. H.Peeters (Ed.) Proc. XIIth Coll.Proteides of the biological fluids. Brügge 1964, p.363, Amsterdam: Elsevier 1965

4) MANCINI,G., J.P.VAERMAN, A.O.CARBONARA and J.E.HEREMANS — A single-radial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins. H.Peeters (Ed.) Prot.Biol. Fluids, Proc. XIth. Coll. Bruges 1963, p.370-373, Amsterdam: Elsevier 1964

5) HAUPT,K. und K.HEIDE — Isolierung und Eigenschaften eines $ß_2$Glycoproteins aus Humanserum. Clin.chim.Acta 12, 419 (1965)

6) HAUPT,H. und K.HEIDE — Isolierung und Kristallisation von $ß_2$Glycoprotein I aus Humanserum. Clin.chim.Acta 14, 418 (1966)

7) HAUPT,H., H.G.SCHWICK und K.STÖRIKO — Über einen erblichen $ß_2$Glycoprotein I - Mangel. Humangenetik 5, 291 (1968)

8) CLEVE,H. — Genetic Studies on the Deficiency of $ß_2$Glycoprotein I of Human Serum. Humangenetik 5, 294 (1968)

9) CLEVE,H. and Ch.RITTNER — Further Family Studies on the Genetic Control of $ß_2$-Glycoprotein I Concentration in Human Serum. Humangenetik 7, 93 (1969)

10) BAUER,K.-D. — Heterologe Reaktionen von Säugetierseren mit monospezifischen Antihumanseren. Humangenetik 7, 225 (1969)

11) KOPPE,A.L., H.WALTER, V.P.CHOPRA and M.BAJATZADEH — Investigations on the genetics and population genetics of the $ß_2$Glycoprotein I polymorphism. Humangenetik 9 (1970)

12) BAUER,K.-D. — Immunological Investigations on the Evolution of $ß_2$Glycoprotein II and III, JgD and Inter - α - Trypsininhibitor. Humangenetik 8, 357 (1969)

13) BAUER,K.-D. The Occurence of Antigenic Determinants of Human Blood Proteins in Mammalian Plasma. Humangenetik 8, 27 (1969)

14) " Cross-Reactions between Human and Animal Plasma Protein II. Humangenetik 10, 1 (1970)

15) " Cross-Reactions between Human and Animal Plasma Protein III. Humangenetik 10, 8 (1970)

16) " Immunological Time Scale for Primate Evolution. Humangenetik 10, 344 (1970)

17) Burow,G. Methodische und populationsgenetische Untersuchung über das β_2Glycoproteid I. Diss. Marburg/Lahn (1972)

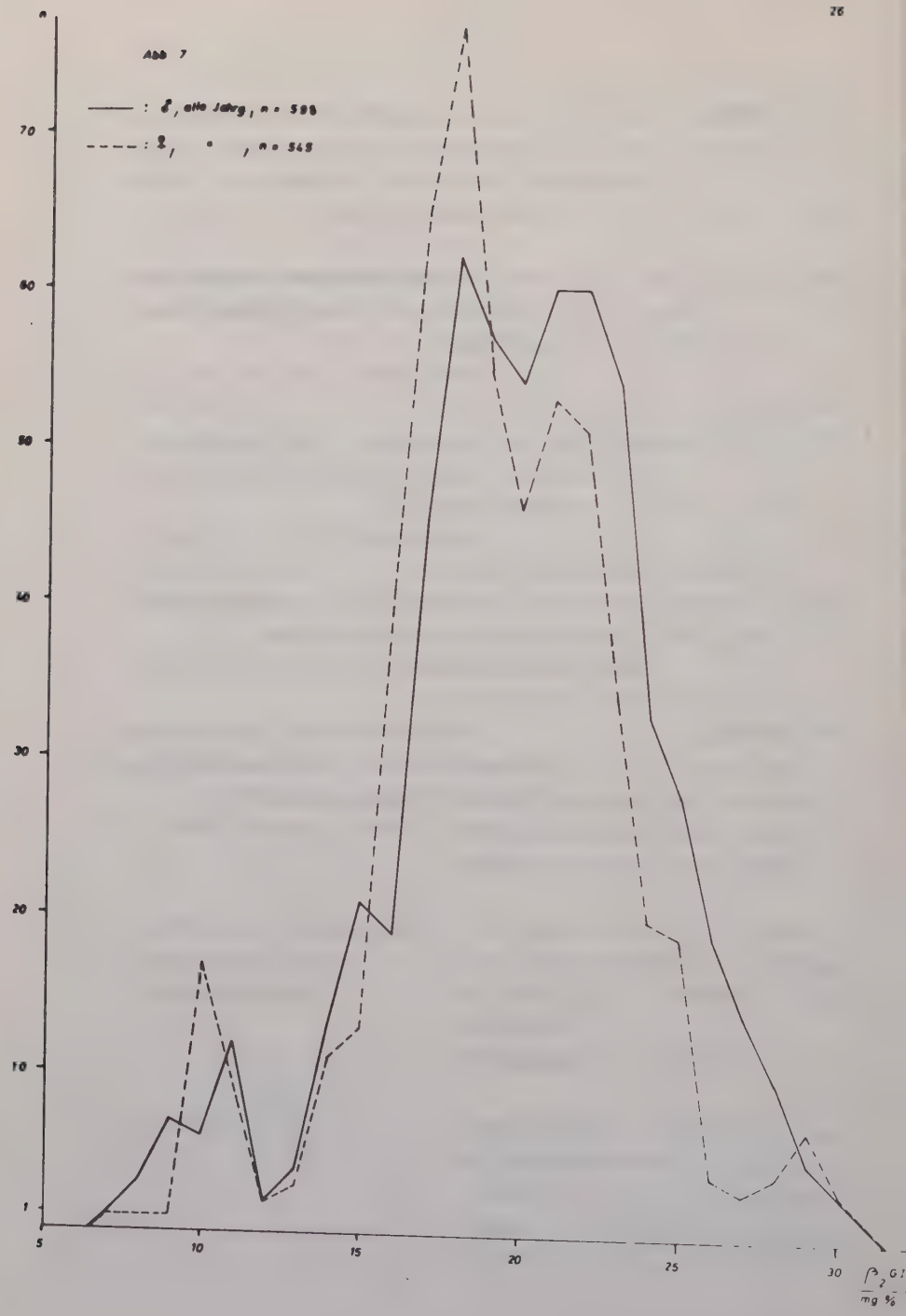


Abb 7
: ♂, alle Jahrg., n = 598
: ♀, " , n = 545
n
70
60
50
40
30
20
10
1
5
10
15
20
25
30
T
β2 GJ
mg %

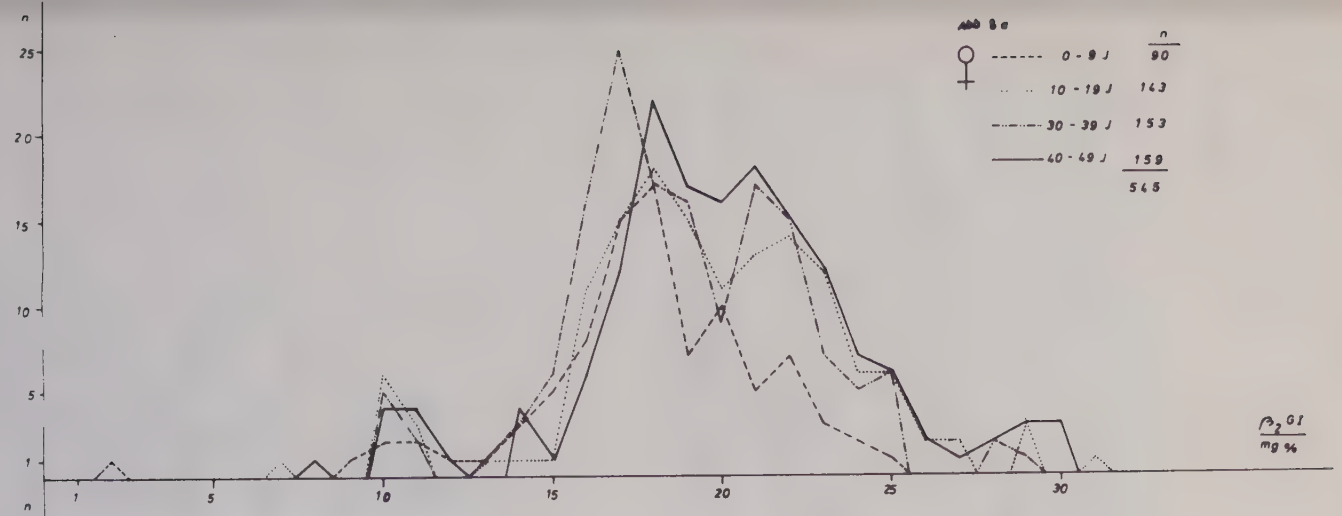


Abb. 8 a
n
0 - 9 J 90
10 - 19 J 143
30 - 39 J 153
40 - 49 J 159
545
β_2 GI
mg %

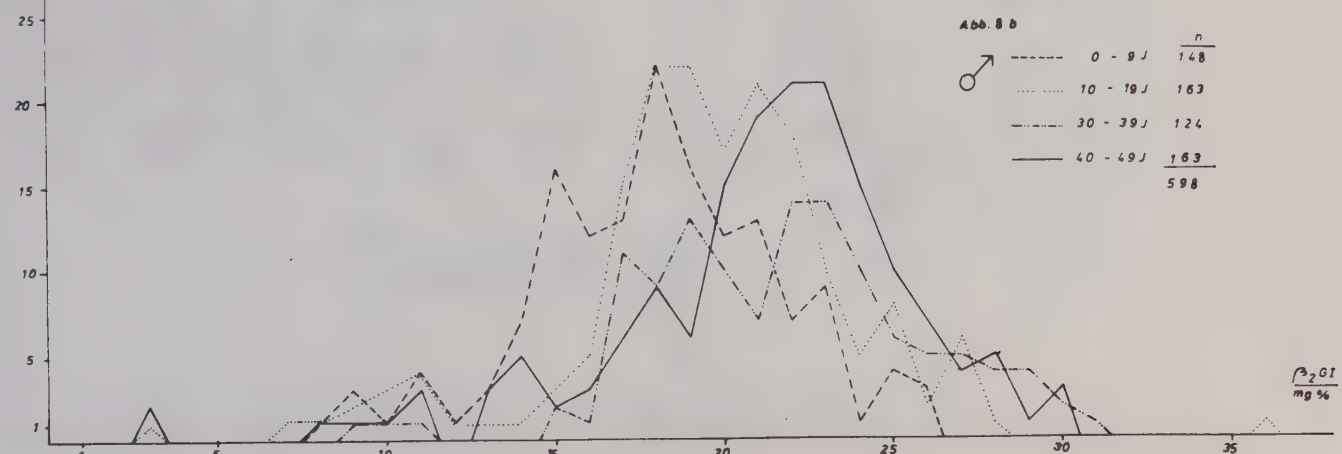
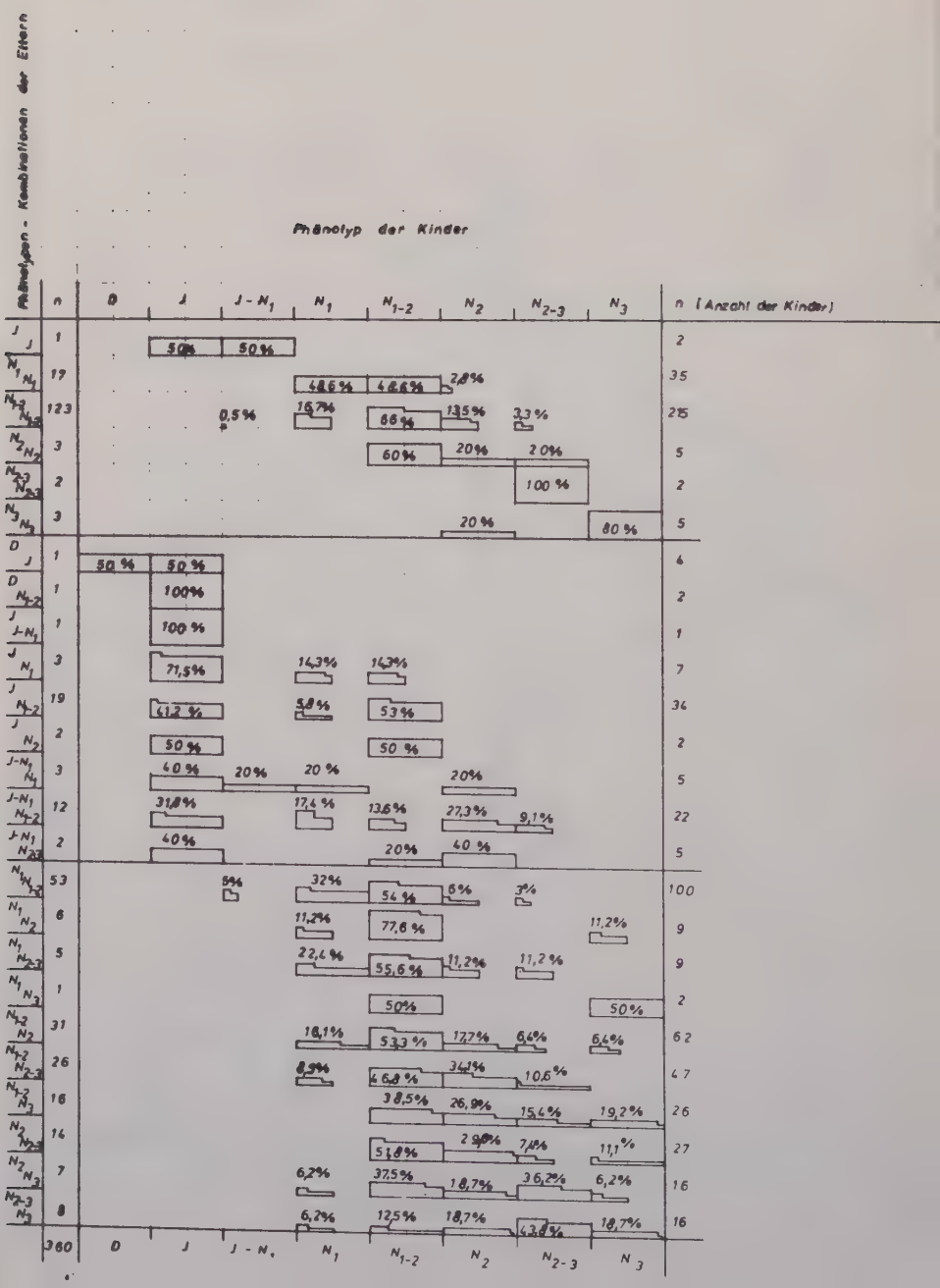


Abb. 8 b
n
0 - 9 J 148
10 - 19 J 163
30 - 39 J 124
40 - 49 J 163
598
β_2 GI
mg %

Abb. 9


Phänotypen - Kombinationen der Eltern
Phänotyp der Kinder
n
D
J
J - N1
N1
N1-2
N2
N2-3
N3
n (Anzahl der Kinder)
J J 1 50% 50% 2
N1 N1 17 4,6,6% 4,6,6% 2,8% 35
N1-2 N1-2 123 0,5% 16,7% 66% 13,5% 3,3% 25
N2 N2 3 60% 20% 20% 5
N2-3 N2-3 2 100% 2
N3 N3 3 20% 80% 5
D J 1 50% 50% 50% 6
D N1-2 1 100% 2
J J-N1 1 100% 1
J N1 3 71,5% 14,3% 14,3% 7
J N1-2 19 41,2% 5,8% 53% 34
J N2 2 50% 50% 2
J-N1 N1 3 40% 20% 20% 20% 5
J-N1 N1-2 12 31,8% 17,4% 13,6% 27,3% 9,1% 22
J-N1 N2 2 40% 20% 40% 5
N1 N1-2 53 8% 32% 54% 6% 3% 100
N1 N2 6 11,2% 77,8% 11,2% 9
N1 N2-3 5 22,4% 55,6% 11,2% 11,2% 9
N1 N3 1 50% 50% 2
N1-2 N2 31 16,1% 53,3% 17,7% 6,4% 6,4% 62
N1-2 N2-3 26 8,3% 46,8% 34,1% 10,6% 47
N1-2 N3 16 38,5% 26,9% 15,4% 19,2% 26
N2 N2-3 14 51,8% 29,9% 7,4% 11,1% 27
N2 N3 7 6,2% 37,5% 18,7% 36,2% 6,2% 16
N2-3 N3 8 6,2% 12,5% 18,7% 43,8% 18,7% 16
360 D J J - N1 N1 N1-2 N2 N2-3 N3

Lebenslauf.

Am 18. Dezember 1945 wurde ich in Eutin geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Malente ging ich von 1956 bis 1965 auf das Joh.-Heinr.-Voß-Gymnasium in Eutin, wo ich am 12.2.1965 das Abitur bestand. Anschließend war ich 18 Monate bei der Bundeswehr.

Während des Wintersemesters 66/67 und des Sommersemesters 67 studierte ich an der Universität Kiel Chemie. Im Wintersemester 1967 begann ich in Marburg mit dem Medizinstudium. Am 13.3.68 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 25.9.69 die ärztliche Vorprüfung und am 31.1.73 das medizinische Staatsexamen.

Seit dem 1.2.73 arbeite ich als Medizinalassistent im Institut für Humangenetik der Universität Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Kiel:

Grewe, Halbsguth, Juza, Korn, v.Kügelgen, Leonhardt, Lochte-Holtgreven, Martin, Puff,

in Marburg:

in der Vorklinik

Amon, Aurich, Braasch, Brück, Dimroth, Golenhofen, Hensel, Hohorst, Karlsson, Krüpe, Kühnel, Mahr, Nöth, Petry, Rohen, Schimassek, Sekeris, Spiegelberg, Stuke, Vogt, Walcher, Wendt, Wiegandt, Zilliken,

in der Klinik

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle, Eissner, Exner, Friedrich, Ganz, Graul, Hamelmann, Hardewig, Heinecker, Heuser, Hildebrandt, Hort, Hupe, Jacob, Jahnke, Kaffarnik, Lang, Linneweh, Lütcke, Mann, Martini, Nesswetha, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Strohmeyer, Voss, Wendt.

Herrn Professor Dr.G.G. Wendt danke ich für seine freundliche Anleitung bei der Durchführung dieser Arbeit.